



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00109**

(22) Data de depozit: **17/02/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/05/2020** BOPI nr. **5/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/08/2016 BOPI nr. **8/2016**

(73) Titular:
• UNIVERSITATEA TEHNICĂ
"GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI,
BD. PROF. DIMITRIE MANGERON NR.67,
IAȘI, IS, RO;
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "GRIGORE T. POPA" DIN IAȘI,
STR.UNIVERSITĂȚII NR.16, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• CAȘCAVAL DAN, ȘOS.BĂRNOVA
NR.29C, IAȘI, IS, RO;

• GALACTION ANCA-IRINA,
STR.NICOLAE GANE NR.30, IAȘI, IS, RO;
• BLAGA ALEXANDRA CRISTINA,
STR. CERNA NR. 5, BL. A 22, ET. 1, AP. 5,
IAȘI, IS, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
DAN CAȘCAVAL, ANCA-IRINA
GALACTION, LENUȚA KLOETZER,
"MATHEMATICAL MODELING OF
P-AMINOBENZOIC ACID (PABA)
REACTIVE EXTRACTION WITHOUT AND
WITH PHASE MODIFIER", ROMANIAN
BIOTECHNOLOGICAL LETTERS, NR. 2,
VOL. 15, 2010

(54) **PROCEDEU DE SEPARARE A ACIDULUI PANTOTENIC**



RO 131311 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de separare a acidului pantotenic din soluții apoase,
din mediile rezultate din reacții chimice sau enzimatică, precum și din lichidele de fermentație.

3 Acidul pantotenic, denumit și vitamina B5, este amida acidului pantoic cu
beta-alanina. Aceasta vitamină solubilă în apă este implicată în conversia carbohidraților la
5 glucoza necesară producerii energiei în celule [1]. În același timp, tot la nivel celular, acidul
pantotenic joacă un rol important în biosinteza coenzimei A, în biosinteza și metabolismul
7 proteinelor și al grăsimilor [2]. În organismul uman, acidul pantotenic intervine în funcționarea
normală a sistemelor digestiv, nervos, circulator, osos, în dezvoltarea părului și a pielii, în
9 creșterea imunității, precum și în sinteza unor hormoni (insulina, adrenalina) [1, 2].

11 Procedeele de obținere a acestei vitamine se bazează pe extracția din surse naturale,
sinteza chimică, procese fermentative sau enzimatică. Din sursele naturale (drojdie de pâine,
ciuperci, cereale, ouă, alune, soia, ficat de animale sau păsări etc.), acidul pantotenic se
13 obține prin extracție cu apă și solvenți miscibili cu apa, în mediu slab acid ($pH = 4...5$), la
temperatură de 80...95°C, cu sau fără hidroliza enzimatică prealabilă a compușilor naturali
15 ai acestui acid [3, 4]. Cea mai atractivă metodă de obținere o reprezintă biosinteza sa de
către microorganisme (*Brucella abortus*, *Azotobacter vinelandii*, *Escherichia coli*, *Fusarium*
17 *oxysporum*), deoarece permite reducerea numărului de etape necesare și, implicit, a consu-
murilor de materiale și energie [2,5-7]. În acest scop, microorganismele se cultivă pe medii
19 care conțin în principal glucoză și săruri anorganice și organice de amoniu.

21 În prezent se cunosc procedeele de separare și purificare a acidului pantotenic din
extractele naturale, mediile de fermentație sau soluții apoase rezultate în urma transfor-
mărilor chimice care se realizează prin cristalizare, schimb ionic și cromatografie [7-10].

23 Procedeele cunoscute și aplicate în prezent prezintă următoarele dezavantaje:

25 - necesită un consum ridicat de materiale pentru eluție și regenerarea schimbătorilor
de ioni sau a coloanelor cromatografice;
- necesită un consum ridicat de energie pentru cristalizare;
27 - produc cantități ridicate de ape reziduale bazice sau acide;
- eficiență redusă, în principal în cazul separării prin cromatografie;
29 - nu permit prelucrarea unor volume sau debite ridicate de soluții care conțin acidul
pantotenic.

31 Scopul invenției îl reprezintă utilizarea unui procedeu original de separare a acidului
pantotenic prin extracție reactivă.

33 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în separarea acidului pantotenic
din soluțiile apoase sau din mediile rezultate în urma transformărilor chimice sau de biosin-
35 teză, prin solubilizarea sa într-un solvent organic, în prezența unui extractant.

37 Invenția are aplicabilitate în industria farmaceutică, în cea cosmetică, dar și alimen-
tară și chimică.

39 Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- prin utilizarea extracției reactive se reduce numărul etapelor necesare și se elimină
consumurile suplimentare de materiale și energie și, implicit, costurile aferente;
41 - prin acest procedeu se obțin randamente finale ridicate ale separării acidului panto-
tenic;
43 - prin acest procedeu se obțin selectivități ridicate ale separării acidului pantotenic de
reactanți sau produși secundari de reacție, din mediile obținute prin transformări chimice sau
45 de biosintează;
- aplicarea acestui procedeu evită pierderile de acid pantotenic;
47 - procedeu se poate aplica folosind orice extractor utilizat la nivel industrial;

RO 131311 B1

- solventul (amestecul dintre lauril-trialchilmetilamină (Amberlite LA-2) și diclormetan) utilizat la extracția reactivă poate fi regenerat și utilizat practic într-un număr nelimitat de cicluri de separare;	1
- procedeul este ecologic, datorită lipsei pierderilor de solvent și regenerării continue a acestuia.	3
Procedeul conform invenției constă în două etape: în prima etapă se separă acidul pantotenic din soluția apoasă rezultată de la extracția din surse naturale, sinteza chimică sau biosinteză, prin extracția sa reactivă selectivă cu o soluție de 40 g/l acid Amberlite LA-2 în diclormetan, iar în etapa a doua se realizează reextracția acidului pantotenic din extractul obținut în prima etapă, cu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu. Ambele etape se desfășoară la 25°C, timp de 1 min.	5
Se dau mai jos câteva exemple de realizare a invenției.	7
Exemplul 1	9
Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 5 g/l acid pantotenic. Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție de 3% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml diclormetan, care conține 40 g/l Amberlite LA-2, într-o coloană de sticlă de 250 ml, prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie ce realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s ⁻¹ și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C, timp de 1 min. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul extracției acidului pantotenic este de 94,5%.	11
Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de hidroxid de sodiu având concentrația de 3...4%. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul reextracției acidului pantotenic din solventul organic este de 99%.	13
Comparativ cu soluția apoasă inițială, randamentul total al separării acidului pantotenic este de 93,5%.	15
Regenerarea soluției de Amberlite LA-2 în diclormetan se realizează simultan cu reextracția acidului pantotenic. Pentru regenerarea completă, se poate proceda la spălarea de două ori a solventului cu câte 50...100 ml de apă distilată.	17
Exemplul 2	19
Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 5 g/l acid pantotenic. Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție de 3% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml diclormetan care conține 40 g/l Amberlite LA-2 și 10% vol 1-octanol, într-o coloană de sticlă de 250 ml, prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie ce realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s ⁻¹ și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C, timp de 1 min. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul extracției acidului pantotenic este de 97%.	21
Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de hidroxid de sodiu având concentrația de 3...4%. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul reextracției acidului pantotenic din solventul organic este de 99%.	23
Comparativ cu soluția apoasă inițială, randamentul total al separării acidului pantotenic este de 96%.	25
Regenerarea soluției de Amberlite LA-2 în diclormetan se realizează simultan cu reextracția acidului pantotenic. Pentru regenerarea completă, se poate proceda la spălarea de două ori a solventului cu câte 50...100 ml de apă distilată.	27

RO 131311 B1

1 Bibliografie

- 3 1. P.M. Coates, M. R. Blackman, G. M. Cragg, M. Levine, J. Moss, J. D. White,
Encyclopedia of Dietary Supplements, Marcel Dekker, New York, 2005.
- 5 2. J. I. Kroschwitz, M. Howe-Grant, KIRK-OTHMER, *Encyclopedia of Chemical
7 Technology*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., London, 2001.
- 7 3. A. Gonthier, J. Fayol, J. Viollet, D.J. Hartmann, *Food Chem.*, 1998, 63, 287-294.
- 7 4. I. Kivrak, *Nat. Prod. Res.*, 2015, 29, 518-523.
- 9 5. H. H. Weetall, *Enzyme Engineering*, Plenum Press, New York, 1980.
- 9 6. M. V. Martinez-Toledo, B. Rodelas, V. Salmeron, C. Pozo, J. Gonzales-Lopez, *Biol.
11 Fertil. Soils*, 1996, 22, 131-135.
- 11 7. K. Drauz, H. Groger, O. May, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 3rd Edition,
vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, 2012.
- 13 8. E. S. Zhdanovich, G. S. Kozlova, N. Y. Kibalova, *Pharm. Chem. J.*, 1970, 4, 85-87.
- 13 9. T. J. Hudson, *R. J. Allen, J. Pharm. Sci.*, 1984, 73, 113-115.
- 15 10. A. G. Moiseenok, V. A. Gurinovich, V. A. Lysenkova, *Chem. Nat. Comp.*, 1987,
23, 216-219.

RO 131311 B1

Revendicare

1

Procedeu de separare a acidului pantotenic din soluția apoasă obținută prin extracție din surse naturale, sinteză chimică sau biosinteză, **caracterizat prin aceea că** soluția apoasă care conține acidul pantotenic se supune extracției reactive cu diclormetan care conține Amberlite LA-2 în concentrație de 40 g/l, sub o agitare intensă a fazelor, cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm, la o temperatură de 25°C , timp de 1 min, urmată de reextracția acidului pantotenic din solvent cu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu 3...4%, sub o agitare intensă a fazelor cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm, la o temperatură de 25°C , timp de 1 min.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 217/2020